

## Afatinibi

*Giotrif 20 mg, 30 mg, 40 mg ja 50 mg kalvopäällysteinen tabletti, Boehringer Ingelheim International GmbH*

**Giotrif on levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon tarkoitettu lääkevalmiste. Sitä käytetään, kun kasvaimessa on epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoivia mutaatioita.**

Vuonna 2011 Suomessa todettiin miehillä 1 554 ja naisilla 813 keuhkosityöpää (Suomen Syöpärekisteri). Keuhkosityöistä noin 80 % on niin kutsuttuja ei-pienisoluisia (NSCLC, non-small cell lung cancer), ja näistä noin puolet on solutyypiltään adenokarsinomia (Knuuttila ja Salmenkivi 2012).

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitovalintaan vaikuttavat syövän solutyypin, taudin levinneisyysaste sekä potilaan yleiskunto ja muut sairaudet. Kaikista potilaista on elossa 5 vuoden kuluttua noin 10 % (Knuuttila 2013).

Ensisijainen hoito on leikkaus, mutta kasvain pystytään poistamaan kokonaan korkeintaan 25 %:lla potilaista. Paikallisesti edenneissä taudissa yhdistetään leikkaus-, säde- ja solunsalpaajahoitoa, ja levinneen taudin hoitoon käytetään solunsalpaajia.

Noin 10–30 %:ssa keuhkon adenokarsinomista esiintyy epidermaalisen kasvutekijän reseptorin eli EGFR:n aktivoivia mutaatioita, joista tavallisimpia (yli 90 % mutaatioista) ovat eksonin 19 deleetio (Del19) ja eksonin 21 pistemutaatio (L858R) (Lappi-Blanco ym. 2012). Tällöin voidaan käyttää kohdennettua lääkettä, EGFR:n tyrosiinkinasaasin (TK) estäjä.

Giotrif-monoterapia on tarkoitettu paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun heitä ei ole aiemmin hoidettu EGFR:n TK:n estäjillä ja kun kasvaimessa on vähintään yksi aktivoiva EGFR-mutaatio.

Suosittelava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa. Maksimiannos on 50 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan pienentää valmisteyhteenvedon ohjeen mukaan, mikäli haittavaikutuksia ilmenee. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

### Farmakologia

EGFR kuuluu niin sanottuun ErbB-reseptoriperheeseen, jota afatinibi palautumattomasti salpaa. Tällöin solun eloonjäämistä ja lisääntymistä suosivan viestin kulku tumaan katkeaa, ja syöpäkasvaimen kasvu estyy.

Afatinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Voimakas P-gp:n ja BCRP:n estäjä ritonaviiri suurentaa afatinibialtistusta (AUC-arvoa) 48–119 % riippuen ritonaviirin ottamisen ajoituksesta suhteessa afatinibin ottamiseen. P-gp:n toimintaa indusoiva rifampisiini puolestaan pienentää afatinibin AUC-arvoa 34 %.

Runsasrasvainen ateria pienentää afatinibin AUC-arvoa 39 %. Giotrif otetaan ilman ruokaa veden kera. Potilaan on oltava syömättä vähintään 3 tuntia ennen lääkkeen ottamista ja vähintään 1 tunti sen ottamisen jälkeen.

### Teho

Avoimessa LUX-Lung 3 -monikeskustutkimuksessa EGFR-mutaatioposiitivista, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita satunnaistettiin samaan 40 mg afatinibia vuorokaudessa (n = 230) tai korkeintaan kuusi hoitajaksoa pemetreksedi/sisplatiinihoitoa (n = 115). Potilaista 65 % oli naisia, ja mediaani-ikä oli 61 vuotta. Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattomaan arvioon perustuva etenemisvapaa elin aika (PFS).

PFS:n mediaani oli afatinibiryhmässä 11,1 kuukautta ja pemetreksedi/sisplatiini-ryhmässä 6,9 kuukautta (riskisuhte 0,58; 95 %:n luottamusväli 0,43–0,78; p = 0,0004). Kokonaiselinaikan mediaani oli kummassakin ryhmässä 28 kuukautta.

### Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli (LUX-Lung 3 -tutkimuksessa 95 %:lla afatinibia saaneista), stomatiitti (70 %), kynsimuutokset (58 %) ja erilaiset iho-oireet (ihottuma 70 %:lla).

Ripulia esiintyy etenkin ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana. Sen hoitoon kuuluvat riittävä nesteytys ja ripulilääkkeet (esim. loperamidi).

Auringonvalo voi pahentaa ihottumaoireita, joten potilaan on aiheellista käyttää tarvittaessa suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta. Myös keratiittia eli sarveiskalvotulehdusta on esiintynyt.

Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittoja ilmoitettiin 0,7 %:lla afatinibihoitoa saaneista. Myös maksan vajaatoimintaa voi esiintyä, ja säännöllisiä maksan toimintakokeita suositellaan niille potilaille, joilla on entuudestaan maksasairaus.

### Pohdinta

EGFR-mutaatioposiitiivisen keuhkosityövän hoitoon on jo käytössä kaksi kohdennettua suun kautta otettavaa lääkettä, erlotinibi (Tarceva) ja gefitinibi (Iressa). Afatinibin suoria vertailututkimuksia muihin EGFR:n TK:n estäjiin ei ole vielä julkaistu, mutta samankaltaisissa tutkimuksissa sen teho on verrattavissa gefitinibiin ja erlotinibiin. Haittavaikutusprofiilissakaan ei vaikuta olevan suuria keskinäisiä eroja.

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ennuste on edelleen huono. Toistaiseksi suotuisasta lääkevasteesta huolimatta tauti etenee aina. Tutkimuksissa ei myöskään ole saavutettu elin aikaetua. Kuitenkin kasvainten molekyylibiologian tuntemuksen myötä on saatu käyttöön kohdistettuja lääkkeitä, joiden haittavaikutukset ovat perinteisiä solunsalpaajahoitoja vähäisempiä.

Annikka Kalliokoski  
LKT, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdestä 11.4.2014.

Takaisin

KIRJALLISUUTTA

Knuuttila A. Keuhkosityöpä. Lääkärin käsikirja (päivitetty 27.3.2013). [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi).

Knuuttila A, Salmenkivi K. Keuhkosityövän uudet hoidot edellyttävät tarkentunutta diagnostiikkaa. Duodecim 2012; 128: 2187–9.

Lappi-Blanco E, ym. Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka. Duodecim 2012; 128: 2225–35.

Suomen Syöpärekisteri. [www.cancer.fi/syoparekisteri](http://www.cancer.fi/syoparekisteri).

---

#### HYVÄ TIETÄÄ

---

Giotrif-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 25.9.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information. Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

---